

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lymphoseek 50 μικρογραμμάρια, τυποποιημένη συσκευασία (κιτ) για ραδιοφαρμακευτικό σκεύασμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 μικρογραμμάρια tilmanocept.

Το ραδιονουκλίδιο δεν περιλαμβάνεται στο κιτ.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Τυποποιημένη συσκευασία (κιτ) για ραδιοφαρμακευτικό σκεύασμα.

Το φιαλίδιο περιέχει μια στείρα, μη πυρετογόνο, λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς.

Το ραδιοσημασμένο Lymphoseek ενδείκνυται για την απεικόνιση και διεγχειρητική ανίχνευση των λεμφαδένων φρουρών που παροχετεύουν πρωτοπαθή όγκο σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο του μαστού, μελάνωμα, ή εντοπισμένο καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο στη στοματική κοιλότητα.

Η εξωτερική απεικόνιση και η διεγχειρητική αξιολόγηση μπορούν να διενεργηθούν με τη χρήση συσκευής ανίχνευσης ακτινοβολίας γάμμα.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιορίζεται μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται μόνο από κατάλληλα εκπαιδευμένους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης που διαθέτουν την απαραίτητη τεχνογνωσία στην εκτέλεση και ερμηνεία διαδικασιών απεικόνισης λεμφαδένων φρουρών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 50 μικρογραμμάρια tilmanocept ραδιοσημασμένης με τεχνήτιο Tc 99m στα 18,5 MBq για εγχείρηση αυθημερόν ή στα 74 MBq για εγχείρηση που πρόκειται να διενεργηθεί την επόμενη ημέρα. Η δόση των 50 μικρογραμμάτων δεν προσαρμόζεται βάσει του σωματικού βάρους. Η συνολική ποσότητα έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 50 μικρογραμμάρια tilmanocept, με συνολική μέγιστη ραδιενέργεια της τάξεως των 74 MBq ανά δόση.

Ο συνιστώμενος ελάχιστος χρόνος έναρξης της απεικόνισης είναι 15 λεπτά μετά την έγχυση. Η διεγχειρητική απεικόνιση των λεμφαδένων μπορεί να ξεκινήσει μόλις 15 λεπτά μετά την έγχυση.

Σε ασθενείς που πρόκειται να εγχειριστούν την ημέρα της έγχυσης χορηγούνται 18,5 MBq ραδιοσημασμένου με τεχνήτιο Tc 99m προϊόντος. Το φάρμακο χορηγείται εντός 15 ωρών πριν από την προγραμματισμένη ώρα της επέμβασης και της διεγχειρητικής ανίχνευσης.

Σε ασθενείς που πρόκειται να εγχειριστούν την ημέρα που έπεται της έγχυσης χορηγούνται 74 MBq ραδιοσημασμένου με τεχνήτιο Tc 99m προϊόντος. Το φάρμακο χορηγείται εντός 30 ωρών πριν από την προγραμματισμένη ώρα της επέμβασης και της διεγχειρητικής ανίχνευσης.

Ειδικόί πληθυσμοί

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Απαιτείται προσεκτική εξέταση της ραδιενέργειας που χορηγείται στους ασθενείς αυτούς διότι υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης σε ακτινοβολία. Η δόση ακτινοβολίας στην οποία εκτίθεται ο ασθενής δεν πρέπει σε καμία χρονική στιγμή να υπερβαίνει τα 2,28 mSv, ακόμη και με μηδενική αποβολή της δόσης των 74 MBq.

Δεν έχουν διενεργηθεί εκτεταμένες μελέτες σχετικά με το εύρος και την προσαρμογή της δοσολογίας του φαρμακευτικού προϊόντος σε φυσιολογικούς και ειδικούς πληθυσμούς. Η φαρμακοκινητική της σημασμένης με τεχνήτιο Tc 99m tilmanocept σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει προσδιοριστεί (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Στο πλαίσιο κλινικών μελετών αξιολογήθηκαν ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (32%) χωρίς να αναφερθούν ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης βάσει ηλικίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lymphoseek σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να ραδιοσημαίνεται πριν από τη χορήγηση στον ασθενή. Το ραδιοσημασμένο προϊόν είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα χωρίς ορατά σωματίδια.

Μετά τη ραδιοσήμανση, το προϊόν χορηγείται με ενδοδερμική, υποδόρια, ενδονεοπλασιακή ή περινεοπλασιακή ένεση.

Στην περίπτωση του μελανώματος, το προϊόν χορηγείται ενδοδερμικά με εφάπαξ ένεση ή διαιρεμένο σε περισσότερες δόσεις.

Στον καρκίνο του μαστού, η χορήγηση γίνεται με ένεση ενδοδερμική, υποθηλαία (εφάπαξ ή σε περισσότερες δόσεις) ή περινεοπλασιακή (σε περισσότερες δόσεις).

Στην περίπτωση του καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο της στοματικής κοιλότητας, το προϊόν χορηγείται με περινεοπλασιακή ένεση (σε περισσότερες δόσεις).

Κάθε φιαλίδιο των 50 μικρογραμμάρων περιέχει επιπλέον όγκο υπερπλήρωσης για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 50 μικρογραμμάρια tilmanocept. Ωστόσο, το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει υποχρεωτικά να παρασκευάζεται σύμφωνα με τις οδηγίες και, για κάθε ασθενή να χρησιμοποιείται δόση ποσότητας 50 μικρογραμμάρων.

Ο όγκος των επιμέρους εγχύσεων δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερος από 0,5 mL ή μικρότερος από 0,1 mL. Ο συνολικός όγκος έγχυσης δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερος από 1,0 mL ή μικρότερος από 0,1 mL. Η αραιώση του προϊόντος σε όγκο μεγαλύτερο του 1,0 mL ενδέχεται να επηρεάσει την *in vivo* διάθεση του Lymphoseek.

Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή και τον έλεγχο της ραδιοχημικής καθαρότητας του ραδιοφαρμάκου, βλ. παράγραφο 12.

Για την προετοιμασία του ασθενούς, βλ. παράγραφο 4.4.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε κάποιο από τα συστατικά του ραδιοσημασμένου προϊόντος.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πιθανότητα υπερευαισθησίας ή αναφυλακτικών αντιδράσεων

Πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη η πιθανότητα υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών, ενδεχομένως θανατηφόρων, αναφυλακτικών / αναφυλακτοειδών απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων.

Σε περίπτωση εμφάνισης υπερευαισθησίας ή αναφυλακτικών αντιδράσεων, πρέπει να διακόπτεται άμεσα η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και να χορηγείται ενδοφλέβια θεραπεία, εφόσον αυτό κρίνεται αναγκαίο. Για τη δυνατότητα άμεσης δράσης σε περιπτώσεις εκτάκτου ανάγκης, πρέπει να υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα τα απαραίτητα φαρμακευτικά προϊόντα και εξοπλισμός, όπως ενδοτραχειακός σωλήνας και αναπνευστήρας.

Εξατομικευμένη αιτιολόγηση σχέσης οφέλους-κινδύνου

Για κάθε ασθενή, η έκθεση σε ακτινοβολία πρέπει να αιτιολογείται βάσει του αναμενόμενου οφέλους. Η χορηγούμενη ραδιενέργεια πρέπει να διατηρείται τόσο χαμηλά όσο είναι ευλόγως εφικτό για την εξακρίβωση των απαιτούμενων διαγνωστικών πληροφοριών.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Απαιτείται προσεκτική εξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου στους ασθενείς αυτούς διότι υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης σε ακτινοβολία. Η εκτιμώμενη δόση ακτινοβολίας στην οποία εκτίθεται ο ασθενής δεν πρέπει σε καμία στιγμή να υπερβαίνει τα 2,28 mSv, ακόμη και με μηδενική αποβολή της δόσης των 74 MBq, (βλ. παράγραφο 4.2).

Προετοιμασία του ασθενούς

Ο ασθενής πρέπει να έχει ενυδατωθεί επαρκώς πριν από την έναρξη της εξέτασης, η συχνή δε ούρηση κατά τις πρώτες ώρες μετά την εξέταση μειώνει την έκθεση του ασθενούς σε ακτινοβολία.

Ειδικές προειδοποιήσεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, αυτό σημαίνει ότι ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

Για προφυλάξεις σχετικά με περιβαλλοντικούς κινδύνους, βλ. παράγραφο 6.6.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η προσθήκη πολύ μεγάλης ποσότητας παραγόντων ανίχνευσης ή άλλων ουσιών που εγχύονται την ίδια περίπου χρονική στιγμή ή στο ίδιο περίπου σημείο με το Lymphoseek ενδέχεται να επηρεάσει την *in vivo* διάθεση του Lymphoseek. Δεν πρέπει να εγχύονται πρόσθετοι παράγοντες ανίχνευσης για διάστημα 30 λεπτών από τη χορήγηση του Lymphoseek.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Όταν πρόκειται να χορηγηθούν ραδιοφάρμακα σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, πρέπει να εξακριβώνεται η ύπαρξη ή όχι εγκυμοσύνης. Οποιαδήποτε γυναίκα έχει χάσει έναν κύκλο εμμηνου ρύσης πρέπει να θεωρείται έγκυος, εκτός αν αποδειχθεί το αντίθετο. Σε περίπτωση αμφιβολίας (εάν η γυναίκα έχει χάσει έναν κύκλο εμμηνου ρύσης, ο κύκλος της δεν είναι σταθερός, κ.λπ.), θα πρέπει να παρέχονται στην ασθενή εναλλακτικές τεχνικές που δεν περιλαμβάνουν τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας (εφόσον υπάρχουν).

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Lymphoseek σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σε ζώα σχετικά με την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και δεν είναι γνωστό κατά πόσον το Lymphoseek μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα.

Όταν έγκυες γυναίκες υποβάλλονται σε διαδικασίες με ραδιονουκλίδια, το έμβρυο εκτίθεται επίσης σε ακτινοβολία. Ως εκ τούτου, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να διενεργούνται μόνο απολύτως αναγκαίες εξετάσεις, υπό την προϋπόθεση ότι το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του κινδύνου που διατρέχουν η μητέρα και το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σημασμένη με τεχνητό Tc 99m tilmanocept απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Πριν από τη χορήγηση ραδιοφαρμάκου σε μητέρα που θηλάζει, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα καθυστέρησης της χορήγησης ραδιονουκλιδίων μέχρι να σταματήσει η μητέρα τον θηλασμό, καθώς και το εάν έγινε η πλέον πρόσφορη επιλογή ραδιοφαρμάκου, λαμβανομένης υπόψη της απέκκρισης ραδιενέργειας στο μητρικό γάλα. Εάν η χορήγηση κρίνεται αναγκαία, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται για διάστημα 24 ωρών μετά την έγχυση και το αντλημένο μητρικό γάλα πρέπει να απορρίπτεται.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το Lymphoseek.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Lymphoseek δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Σε κλινικές δοκιμές στις οποίες μετείχαν 553 ασθενείς, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν:

- Ερεθισμός στο σημείο της ένεσης (0,7%, ήτοι 4 στους 553 ασθενείς)
- Πόνος στο σημείο της ένεσης (0,2%, ήτοι 1 στους 553 ασθενείς)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν όχι συχνές, ήπιας σοβαρότητας και σύντομης διάρκειας.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Στο πλαίσιο κλινικών μελετών σε 553 ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω οι οποίοι έλαβαν το Lymphoseek αξιολογήθηκε η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνδέονταν χρονικά με τη χορήγηση του Lymphoseek και θα μπορούσαν να οφείλονται σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είχαν χορηγηθεί στους ασθενείς, ή σε χειρουργικές επεμβάσεις.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται όπως παρακάτω: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σε σειρά μειωμένης σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC)	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (ADR)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές: Υπερασβεσταιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές: Αφασία, ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές: Όραση θαμπή
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές: Φλεβοκομβική ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές: Έξαψη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές: Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές: Ερεθισμός του δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές: Πόνος των άκρων, μυοσκελετικός πόνος, αυχενικός πόνος, πόνος της γνάθου
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές: Επιτακτική ούρηση, πολλακιουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές: Πόνος στον μαστό
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές: Ερεθισμός στο σημείο της ένεσης, πόνος στο σημείο της ένεσης, αίσθημα θερμότητας
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές: Πόνος στο σημείο της τομής, ογκόμορφη συλλογή ορού των ιστών, διαχωρισμός των στρωμάτων του τραύματος

Η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία συνδέεται με την πρόκληση καρκίνου και την πιθανότητα ανάπτυξης κληρονομικών ανωμαλιών. Δεδομένου ότι η αποτελεσματική δόση για ενήλικες ασθενείς (70 kg) είναι 1,32 mSv όταν χορηγείται η μέγιστη συνιστώμενη ραδιενέργεια της τάξεως των 74 MBq, η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μικρή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**.

4.9. Υπερδοσολογία

Η συνολική ποσότητα έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 50 μικρογραμμάρια tilmanocert, με συνολική μέγιστη ραδιενέργεια της τάξεως των 74 MBq ανά δόση. Δεδομένης της συνολικής ποσότητας έγχυσης, δεν είναι πιθανή η εμφάνιση χρόνιας ή οξείας υπερδοσολογίας.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικές επιπτώσεις σε ανθρώπους οι οποίοι έλαβαν δόση του Lymphoseek κατά 3,7 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη, ούτε σε ζώα των οποίων η έκθεση στην tilmanocert ήταν κατά 390 φορές μεγαλύτερη από την αναμενόμενη έκθεση του ανθρώπου.

Σε περίπτωση χορήγησης υπερβολικής δόσης ακτινοβολίας με την tilmanocert, η δόση που απορροφάται από τον ασθενή πρέπει να μειωθεί όσο το δυνατόν περισσότερο αυξάνοντας την αποβολή του

ραδιονουκλιδίου από το σώμα μέσω συχνής ούρησης ή προκλητής διούρησης και συχνής εκκένωσης της ουροδόχου κύστης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: διαγνωστικό ραδιοφάρμακο, ανίχνευση όγκων, κωδικός ATC: V09IA09.

Μηχανισμός δράσης

Το Lymphoseek είναι ραδιοφάρμακο που στοχεύει τους υποδοχείς και το οποίο έχει σχεδιαστεί κατά τρόπο που να διέρχεται με ταχύτητα μέσω των λεμφαγγείων. Βιοστοχεύει κύριους, βασικούς για την πρόγνωση, λεμφαδένες παροχέτευσης (τους λεμφαδένες φρουρούς), συσσωρεύεται και κατακρατείται από αυτούς. Η ουσία tilmanocept δεσμεύεται ειδικά από τις πρωτεΐνες των υποδοχέων της μαννόζης (CD206) οι οποίες βρίσκονται στην επιφάνεια των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων. Τα μακροφάγα κύτταρα εντοπίζονται στους λεμφαδένες σε υψηλές συγκεντρώσεις.

Η tilmanocept είναι ένα μακρομόριο που συνίσταται σε πολλαπλές μονάδες διαιθυλενο-τριαμινο-πεντα-οξικού οξέος (DTPA) και μαννόζης, έκαστη εκ των οποίων συνδέεται σε σκελετό δεξτράνης 10kDa. Η μαννόζη λειτουργεί ως υπόστρωμα για τον υποδοχέα, το δε DTPA χρησιμεύει ως χηλικός παράγοντας για τη σήμανση με το τεχνητό Tc 99m. Η μέση διάμετρος της tilmanocept είναι 7 nm και χάρη στο μικρό μέγεθος των μορίων της διέρχεται ευκολότερα στα λεμφικά κανάλια με αποτέλεσμα την ταχεία και ομοιόμορφη κάθαρση του σημείου της ένεσης.

Μετά από τη διαδικασία ανασύστασης και σήμανσης, το Lymphoseek προορίζεται για έγχυση εγγύς του όγκου και για προεγχειρητική απεικόνιση μέσω ανίχνευσης της ακτινοβολίας γάμμα σε συνδυασμό με στατική κάμερα ακτινοβολίας γάμμα (σπινθηρογραφία), μονοφωτονική υπολογιστική τομογραφία εκπομπής (SPECT), ή SPECT/αξονική τομογραφία (SPECT/CT), και/ή για διεγχειρητική απεικόνιση σε συνδυασμό με αισθητήρα ανίχνευσης ακτινοβολίας γάμμα για τον εντοπισμό των λεμφαδένων φρουρών στη λεμφική οδό που παροχετεύει τον όγκο.

Σε *in vitro* μελέτες, η σημασμένη με τεχνητό Tc 99m tilmanocept κατέδειξε ειδική και στενή δέσμευση στους ανθρώπινους υποδοχείς της CD206 με συγγένεια στο κύριο σημείο δέσμευσης της τάξεως $K_d = 2,76 \times 10^{-11}$ M. Σε κλινικές μελέτες φάσης 1, το 0,5 έως 1,8% περίπου της δόσης συσσωρεύεται στους λεμφαδένες παροχέτευσης μέσω ειδικής δέσμευσης μετά από διάστημα 30 λεπτών. Η δέσμευση της σημασμένης με τεχνητό Tc 99m tilmanocept δεν εξαρτάται από τον τύπο ή τη σοβαρότητα του όγκου.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σε κλινικές μελέτες φάσης 3, η σημασμένη με τεχνητό Tc 99m tilmanocept ήταν ανιχνεύσιμη στους λεμφαδένες φρουρούς εντός 10 λεπτών. Σε εξωτερική ανάλυση απεικόνισης ακτινοβολίας γάμμα, η δεσμευμένη tilmanocept σημασμένη με τεχνητό Tc 99m καταδείχθηκε ότι κατακρατείται στους ίδιους λεμφαδένες παροχέτευσης για διάστημα έως και 30 ωρών. Διενεργήθηκε προεγχειρητική λεμφοσπινθηρογραφία σε ποσοστό 100% των ασθενών με μελάνωμα, σε ποσοστό 100% των ασθενών με καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο στην κεφαλή και τον αυχένα, και σε ποσοστό 82% των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Το συνολικό ποσοστό ταύτισης ως προς εντοπισμό των λεμφαδένων (όπως καθορίστηκε με την ανίχνευση της ραδιενέργειας) μέσω της προεγχειρητικής λεμφοσπινθηρογραφίας και μέσω της διεγχειρητικής εξέτασης των λεμφαδένων ήταν 97,8% για το σύνολο των ασθενών.

Από κλινικές μελέτες φάσης 3 σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβλήθηκαν σε απεικόνιση τόσο με σημασμένη με τεχνητό Tc 99m tilmanocept όσο και με έντονη μπλε χρώση, προέκυψε ότι η σημασμένη με τεχνητό Tc 99m tilmanocept εντόπισε σε ποσοστό 99,91% των ασθενών κατά μέσο όρο 2,08 λεμφαδένες φρουρούς ανά ασθενή βάσει μετα-αναλύσεων σταθερών επιδράσεων. Τα ποσοστά αυτά ήταν σημαντικά υψηλότερα ($p < 0,0001$) σε σύγκριση με τα ποσοστά μιας μετα-ανάλυσης τυχαίων επιδράσεων που έχει δημοσιευτεί στη βιβλιογραφία σχετικά με κολλοειδείς παράγοντες λεμφικής απεικόνισης, όπως χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική στην Ευρώπη. Σε μια μετα-ανάλυση σταθερών επιδράσεων δύο

μελετών φάσης 3, η σημασμένη με τεχνητίο Tc 99m tilmanocept εντοπίστηκε σε ποσοστό 99,99% των εξαιρεμένων λεμφαδένων που έφεραν έντονη μπλε χρώση (ταύτιση). Αντίστροφα, η έντονη μπλε χρώση εντοπίστηκε σε ποσοστό 66,96% των εξαιρεμένων λεμφαδένων που είχαν ανιχνευθεί με σημασμένη με τεχνητίο Tc 99m tilmanocept (αντίστροφη ταύτιση).

Από κλινικές μελέτες φάσης 3 σε ασθενείς με μελάνωμα που είχαν υποβληθεί σε απεικόνιση τόσο με σημασμένη με τεχνητίο Tc 99m tilmanocept όσο και με έντονη μπλε χρώση, η σημασμένη με τεχνητίο Tc 99m tilmanocept εντόπισε σε ποσοστό 99,89% των ασθενών κατά μέσο όρο 2,30 λεμφαδένες φρουρούς ανά ασθενή βάσει μετα-αναλύσεων σταθερών επιδράσεων. Τα ποσοστά αυτά ήταν σημαντικά υψηλότερα ($p < 0,0001$) σε σύγκριση με τα ποσοστά μιας μετα-ανάλυσης τυχαίων επιδράσεων που έχει δημοσιευτεί στη βιβλιογραφία σχετικά με κολλοειδείς παράγοντες λεμφικής απεικόνισης όπως χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική στην Ευρώπη. Σε μια μετα-ανάλυση σταθερών επιδράσεων δύο μελετών φάσης 3, η σημασμένη με τεχνητίο Tc 99m tilmanocept εντοπίστηκε σε ποσοστό 99,99% των εξαιρεμένων λεμφαδένων που έφεραν έντονη μπλε χρώση (ταύτιση). Αντίστροφα, η έντονη μπλε χρώση εντοπίστηκε σε ποσοστό 63,50% των εξαιρεμένων λεμφαδένων που είχαν ανιχνευθεί με σημασμένη με τεχνητίο Tc 99m tilmanocept (αντίστροφη ταύτιση).

Σε κλινική μελέτη φάσης 3 σε ασθενείς με ενδοστοματικό ή δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο, η σημασμένη με τεχνητίο Tc 99m tilmanocept εντόπισε τους λεμφαδένες φρουρούς σε ποσοστό 97,59% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εξέταση λεμφαδένων. Σε ό,τι αφορά την παθολογοανατομική κατάσταση της βιοψίας λεμφαδένων από ολική εκτομή, η σημασμένη με τεχνητίο Tc 99m tilmanocept εντοπίστηκε ορθά σε λεμφαδένες φρουρούς που αποτελούσαν ένδειξη υποβόσκοντος μεταστατικού όγκου σε 38 από τους 39 ασθενείς, έναντι ψευδούς αρνητικής αναλογίας της τάξεως του 2,56%. Η συνολική ακρίβεια της σημασμένης με τεχνητίο Tc 99m tilmanocept στον προσδιορισμό πραγματικά θετικών και πραγματικά αρνητικών ασθενών σε ό,τι αφορά την παθολογοανατομική ανάλυση των εντοπισμένων λεμφαδένων ήταν 98,80%.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Lymphoseek σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην απεικόνιση της λεμφικής παροχέτευσης συμπαγών κακοηθών όγκων για διαγνωστική χρήση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Έχουν ολοκληρωθεί δύο κλινικές δοκιμές φάσης 1 σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και μια μελέτη φάσης 1 σε ασθενείς με μελάνωμα. Στόχος των μελετών αυτών ήταν, μεταξύ άλλων, η αξιολόγηση των ραδιοφαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του Lymphoseek.

Κατανομή

Στην πρώτη μελέτη φάσης 1 σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, το Lymphoseek δοκιμάστηκε και στις τρεις δοσολογίες (4, 20, και 100 μικρογραμμάρια) και κατέδειξε ταχεία κάθαρση του σημείου της ένεσης (σταθερά ταχύτητας αποβολής μεταξύ 0,222/h και 0,278/h). Η απορρόφηση της tilmanocept σημασμένης με τεχνητίο Tc 99m στον κύριο λεμφαδένα φρουρό παρουσίαζε αύξηση κατ' αναλογία προς τη δόση ($p = 0,009$): Η έγχυση του Lymphoseek σε δόσεις των 4, 20, και 100 μικρογραμμάρων παρήγαγε στους κύριους λεμφαδένες φρουρούς (L_{SN}) επίπεδα σημασμένης με τεχνητίο Tc 99m tilmanocept της τάξεως των $0,09 \pm 0,20$ pmol, $6,53 \pm 2,52$ pmol, και $10,58 \pm 8,43$ pmol, αντίστοιχα. Στις ομάδες που έλαβαν Lymphoseek σε δόσεις των 4, 20, και 100 μικρογραμμάρων, το ποσοστό επί της εγχυόμενης δόσης που κατέληξε στον κύριο λεμφαδένα φρουρό (%ID_{SN}) ήταν $0,05\% \pm 0,10\%$, $0,52\% \pm 0,38\%$, $0,21\% \pm 0,17\%$, αντίστοιχα. Το %ID στο πλάσμα ανά γραμμάριο για δύο επίπεδα δοσολογίας έφτασε στην κορυφαία τιμή του στις 4 ώρες, οι δε μέσες τιμές για τις δόσεις των 4 και 100 μικρογραμμάρων ήταν $0,0090\%/g \pm 0,0048\%/g$ και $0,0039\%/g \pm 0,0046\%/g$, αντίστοιχα. Η δοσολογία των 20 μικρογραμμάρων έφτασε στην κορυφαία τιμή της στις 2,5 ώρες με μέσο %ID/g της τάξεως των $0,0023\%/g \pm 0,0005\%/g$.

Στη δεύτερη μελέτη φάσης 1 σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έλαβαν 20 μικρογραμμάρια Lymphoseek, η σταθερά της μέσης ταχύτητας αποβολής για τη σημασμένη με τεχνητίο Tc 99m tilmanocept

ήταν 0,299/h και ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου στο σημείο της ένεσης ήταν 2,6 h. Το %ID_{SN} ήταν 1,68% ± 1,22% για την ομάδα στην οποία το Lymphoseek χορηγήθηκε 3 ώρες πριν από την επέμβαση και 1,81% ± 2,19% για την ομάδα που έλαβε το Lymphoseek 16 ώρες πριν από την επέμβαση.

Στη μελέτη φάσης 1 σε ασθενείς με μελάνωμα, το Lymphoseek δοκιμάστηκε και στις τρεις δοσολογίες (20, 100, και 200 μικρογραμμάρια) παρουσιάζοντας κάθαρση στο σημείο της ένεσης με σταθερά ταχύτητας αποβολής μεταξύ 0,227/h και 0,396/h, με αποτέλεσμα ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου στο σημείο της ένεσης να κυμαίνεται μεταξύ 1,75 και 3,05 h). Η απορρόφηση της σημασμένης με τεχνητό Tc 99m tilmanocept στον κύριο λεμφαδένα φρουρό παρουσίαζε αύξηση κατ' αναλογία προς τη δόση: Η έγχυση του Lymphoseek στη δοσολογία των 20, 100, και 200 μικρογραμμάτων παρήγαγε για τη σημασμένη με τεχνητό Tc 99m tilmanocept τιμές L_{SN} της τάξεως των 5,01 ± 8,02 pmol, 17,5 ± 13,7 pmol, και 58,2 ± 41,2 pmol, αντίστοιχα. Το %ID_{SN} που απορροφήθηκε στον κύριο λεμφαδένα ήταν 0,50% για τη δόση των 20 μικρογραμμάτων, 0,35% για τη δόση των 100 μικρογραμμάτων, και 0,58% για τη δόση των 200 μικρογραμμάτων του Lymphoseek. Το %ID στο πλάσμα ανά γραμμάριο για δύο επίπεδα δοσολογίας έφτασε στην κορυφαία τιμή του στα 15 λεπτά, οι δε μέσες τιμές για τις δόσεις των 20 και 200 μικρογραμμάτων ήταν 0,0104%/g ± 0,0135%/g και 0,0065%/g ± 0,0082%/g, αντίστοιχα. Η δοσολογία των 100 μικρογραμμάτων έφτασε στην κορυφαία τιμή της σε διάστημα μεταξύ 1 ώρας και 2 ωρών, και με μέσο %ID/g της τάξεως των 0,0018%/g ± 0,001%/g.

Αποβολή

Η σημασμένη με τεχνητό Tc 99m tilmanocept αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών. Ο μεταβολισμός της σημασμένης με τεχνητό Tc 99m tilmanocept δεν έχει διερευνηθεί πειραματικά. Η tilmanocept μπορεί να μεταβολίζεται στο ήπαρ στα συστατικά της μόρια, ήτοι σε δεξτράνη (η οποία απεκκρίνεται από τους νεφρούς και/ή μεταβολίζεται περαιτέρω σε γλυκόζη), σε μαννόζη (ένα ενδογενές σάκχαρο) και σε διαιθυλενο-τριαμινο-πεντα-οξικό οξύ (το οποίο απεκκρίνεται από τους νεφρούς). Όπως ισχύει με όλους τους γενικούς μεταβολίτες, ιδίως εκείνους για τους οποίους το ήπαρ έχει μετρήσιμο ρόλο στη διαδικασία αποβολής, είναι πιθανόν μια ποσότητα σημασμένης με τεχνητό Tc 99m tilmanocept να αποβάλλεται από τη χοληδόχο κύστη.

Το %ID για το ήπαρ, τους νεφρούς, και την ουροδόχο κύστη, όπως υπολογίστηκε βάσει ολοσωματικών σαρώσεων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού στη 1, στις 2,5, και στις 12 ώρες μετά τη χορήγηση, ήταν χαμηλότερο από 2,6% σε όλες τις περιπτώσεις (για όλα τα επίπεδα δοσολογίας). Το %ID για το ήπαρ, τους νεφρούς, και την ουροδόχο κύστη, όπως υπολογίστηκε βάσει ολοσωματικών σαρώσεων σε ασθενείς με μελάνωμα στη 1 και στις 12 ώρες μετά τη χορήγηση, κυμαινόταν μεταξύ 1,1% και 3,1% στη 1 ώρα, έπεσε δε σε όλες τις περιπτώσεις κάτω από 1% εντός 12 ωρών.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, οξείας τοξικότητας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Διϋδρική τρεχαλόζη
Γλυκίνη (E640)
Ασκορβικό νάτριο (E301)
Διϋδρικός χλωριούχος κασσίτερος (E512)
Υδροξείδιο του νατρίου (E524)
Υδροχλωρικό οξύ, αραιωμένο (E507)

6.2. Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6 και 12.

6.3. Διάρκεια ζωής

Σφραγισμένο φιαλίδιο

18 μήνες.

Μετά τη ραδιοσήμανση

6 ώρες. Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε με τη χρήση επαρκούς θωράκισης ακτινοπροστασίας.

Από μικροβιολογικής απόψεως, συνιστάται η άμεση χρήση του προϊόντος. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι στην ευθύνη του χρήστη.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά τη ραδιοσήμανση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να φυλάσσονται σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς για τα ραδιενεργά υλικά.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 4 mL με πώμα ελαστικού βρωμοβουτυλίου σφραγισμένο με αποσπώμενη ασφάλεια. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 μικρογραμμάρια tilmanocsept.

Συσκευασία του 5 φιαλιδίων.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενική προειδοποίηση

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να παραλαμβάνονται, να χρησιμοποιούνται και να χορηγούνται μόνο από ειδικευμένο προσωπικό σε εγκεκριμένες κλινικές εγκαταστάσεις. Η παραλαβή, η αποθήκευση, η χρήση, η μεταφορά και η απόρριψή τους υπόκεινται στους κανονισμούς και/ή σε σχετικές άδειες των αρμόδιων αρχών.

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να παρασκευάζονται από τον χρήστη κατά τρόπο που να ικανοποιεί τόσο τις απαιτήσεις ακτινοπροστασίας όσο και τις απαιτήσεις ποιότητας των φαρμάκων. Πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις για τη διασφάλιση άσηπτων συνθηκών.

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου προορίζεται αποκλειστικά για χρήση στην παρασκευή και στη ραδιοσήμανση του Lymphoseek και δεν πρέπει να χορηγείται απευθείας στον ασθενή εάν δεν έχει προηγηθεί η διαδικασία παρασκευής του. Κάθε φιαλίδιο των 50 μικρογραμμάρων περιέχει επιπλέον όγκο υπερπλήρωσης για να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 50 μικρογραμμάρια tilmanocsept. Ωστόσο, το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει υποχρεωτικά να παρασκευάζεται σύμφωνα με τις οδηγίες, και για τη δόση κάθε ασθενούς να χρησιμοποιείται ποσότητα των 50 μικρογραμμάρων. Το υπόλοιπο υλικό πρέπει να απορρίπτεται μετά την ανασύσταση και τη χρήση, βλ. παράγραφο 12.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και τη ραδιοσήμανση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 12. Το ραδιοσημασμένο προϊόν είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα χωρίς ορατά σωματίδια.

Εάν οποιαδήποτε στιγμή κατά την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος υπονομευθεί η ακεραιότητα του φιαλιδίου, το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Οι διαδικασίες χορήγησης πρέπει να εκτελούνται κατά τρόπο ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μόλυνσης του φαρμακευτικού προϊόντος και η ακτινοβόληση των χειριστών. Η χρήση επαρκούς θωράκισης ακτινοπροστασίας είναι υποχρεωτική.

Το περιεχόμενο του κιτ προτού παρασκευαστεί αμέσως πριν από τη χρήση του δεν είναι ραδιενεργό. Όμως, μετά την προσθήκη υπερτεχνητικού νατρίου (^{99m}Tc), σύμφωνα με την ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, πρέπει να διατηρείται επαρκής θωράκιση ακτινοπροστασίας του τελικού σκεύασματος.

Η χορήγηση ραδιοφαρμάκων προκαλεί κινδύνους σε τρίτους που οφείλονται σε εκπομπή ραδιενέργειας στο περιβάλλον ή σε μόλυνση από εκτινάξεις σταγόνων ούρων, εμέτου, κ.λπ. Συνεπώς, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις ακτινοπροστασίας σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Navidea Biopharmaceuticals Europe Ltd.
Kilminion South
Ballinroad
Dungarvan
Co. Waterford, X35 WP70
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/955/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Σεπτεμβρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Το τεχνητό (^{99m}Tc) παράγεται μέσω γεννήτριας ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) και, με την εκπομπή ακτινοβολίας γάμμα με μέση ενέργεια 140 keV και χρόνο ημιζωής 6,02 ωρών, διασπάται σε τεχνητό (^{99m}Tc) το οποίο, δεδομένης της μακράς ημιζωής των $2,13 \times 10^5$ ετών, μπορεί να θεωρηθεί ως οιονεί σταθερό.

Η εκτίμηση της δόσης ακτινοβολίας για ορισμένα όργανα βασίζεται σε ενήλικα άνδρα αναφοράς σύμφωνα με τη μέθοδο MIRD και στις τιμές S της μεθόδου MIRD, έχει δε υπολογιστεί βάσει βιολογικών δεδομένων σχετικά με την πρόσληψη/απορρόφηση από τα όργανα και την κάθαρση στο αίμα.

Οι δόσεις ακτινοβολίας στα όργανα και τους ιστούς ενός μέσου ασθενούς (70 kg) ανά MBq ραδιοσημασμένου Lymphoseek παρουσιάζονται στον πίνακα 1 και στον πίνακα 2.

Πίνακας 1. Εκτιμώμενη δόση ραδιενέργειας του Lymphoseek που απορροφάται από ασθενείς με καρκίνο του μαστού^α

Εκτιμώμενη απορροφώμενη δόση ραδιενέργειας για τον καρκίνο του μαστού, mGy/MBq	
Όργανο στόχος	Ενήλικες
εγκέφαλος	0,0002
μαστός (σημείο της ένεσης)	0,0897
τοιχώμα χοληδόχου κύστης	0,0019
τοιχώμα κατώτερου παχέος εντέρου	0,0007
λεπτό έντερο	0,0005
στόμαχος	0,0010
τοιχώμα ανώτερου παχέος εντέρου	0,0007
νεφρός	0,0101
ήπαρ	0,0018
πνεύμονες	0,0020
μυς	0,0005
ωοθήκες	0,0101
ερυθρός μυελός των οστών	0,0007
οστό	0,0010
σπλήνας	0,0015
όρχεις	0,0027
θύμος αδένας	0,0063
θυρεοειδής αδένας	0,0048
ουροδόχος κύστη	0,0032
συνολικό σώμα (αίμα) ^β	0,0011
Αποτελεσματική δόση (E) (άνδρες, mSv/MBq)	0,01600
Αποτελεσματική δόση (E) (γυναίκες, mSv/MBq)	0,01785

^α Υπολογίστηκε βάσει δεδομένων προερχόμενων από 18 ασθενείς με καρκίνο του μαστού στις οποίες χορηγήθηκαν τέσσερις περινεοπλασιακές εγχύσεις των 4, 20, και 100 μικρογραμμαρίων Lymphoseek.

^β Το αίμα αποτυπώνει την ολοσωματική έκθεση και δεν συνδέεται με τις επιμέρους μετρήσεις των υπόλοιπων οργάνων και ιστών.

Πίνακας 2. Εκτιμώμενη δόση ραδιενέργειας του Lymphoseek που απορροφάται από ασθενείς με μελάνωμα^α

Εκτιμώμενη απορροφώμενη δόση ραδιενέργειας για το μελάνωμα, mGy/MBq	
Όργανο στόχος	Ενήλικες με μελάνωμα
εγκέφαλος	0,0050
μαστός (σημείο της ένεσης)	0,0427
τοιχώμα χοληδόχου κύστης	0,0038
τοιχώμα κατώτερου παχέος εντέρου	0,0031
λεπτό έντερο	0,0032
στόμαχος	0,0030
τοιχώμα ανώτερου παχέος εντέρου	0,0031
νεφρός	0,0150
ήπαρ	0,0050
πνεύμονες	0,0032
μυς	0,0024

ωοθήκες	0,0162
ερυθρός μυελός των οστών	0,0027
οστό	0,0047
σπλήνας	0,0032
όρχεις	0,0056
θύμος αδένας	0,0031
θυρεοειδής αδένας	0,0025
ουροδόχος κύστη	0,0076
συνολικό σώμα (αίμα) ^b	0,0030
Αποτελεσματική δόση (E) (άνδρες, mSv/MBq)	0,01094
Αποτελεσματική δόση (E) (γυναίκες, mSv/MBq)	0,01357

^a Υπολογίστηκε βάσει δεδομένων προερχόμενων από 18 ασθενείς με μελάνωμα στους οποίους χορηγήθηκαν τέσσερις ενδοδερμικές εγχύσεις των 20, 100 και 200 μικρογραμμαρίων Lymphoseek.

^b Το αίμα αποτυπώνει την ολοσωματική έκθεση και δεν συνδέεται με τις επιμέρους μετρήσεις των υπόλοιπων οργάνων και ιστών.

12. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ακτινοπροστασία – Χειρισμός προϊόντος

Χρησιμοποιείτε αδιάβροχα γάντια, αποτελεσματική θωράκιση ακτινοπροστασίας, και λαμβάνετε επαρκή μέτρα ασφάλειας κατά τον χειρισμό του Lymphoseek ώστε να αποφύγετε την άσκοπη έκθεση του ασθενούς, των εργαζομένων, του κλινικού προσωπικού και άλλων ατόμων σε ακτινοβολία.

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούνται ή η χρήση τους να επιβλέπεται από επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης οι οποίοι διαθέτουν επαρκή εξειδίκευση και εμπειρία στην ασφαλή χρήση και τον χειρισμό ραδιονουκλιδίων, και των οποίων η εμπειρία και η εκπαίδευση έχουν εγκριθεί από τον κρατικό φορέα που είναι αρμόδιος να εξουσιοδοτεί τη χρήση των ραδιονουκλιδίων.

Οδηγίες για τη ραδιοσήμανση του φιαλιδίου 50 μικρογραμμαρίων κόνεως tilmanocept με τεχνητό Tc 99m γενικές παρατηρήσεις

Τα συστατικά που περιέχονται στο φιαλίδιο του kit είναι στείρα, μη πυρετογόνα, και προορίζονται αποκλειστικά για χρήση στην παρασκευή του Lymphoseek. Μην χορηγείτε τα συστατικά του φιαλιδίου απευθείας στον ασθενή πριν από την παρασκευή τους.

Κατά την παρασκευή και τη χορήγηση ακολουθείτε άσηπτες διαδικασίες.

Κατά την παρασκευή και τη χορήγηση λαμβάνετε επαρκείς προφυλάξεις ακτινοπροστασίας. Χρησιμοποιείτε θωράκιση ακτινοπροστασίας έναντι του ραδιοσημασμένου Lymphoseek για αποφυγή της έκθεσης σε ακτινοβολία.

Χρησιμοποιείτε μόνο διάλυμα έκλυσης από γεννήτρια τεχνητίου Tc 99m το οποίο έχει υποβληθεί σε έκλυση εντός των τελευταίων 8 ωρών. Για τη διασφάλιση της υψηλότερης δυνατής ραδιοχημικής καθαρότητας, απαιτείται ανασύσταση με πρόσφατο διάλυμα έκλυσης από γεννήτρια τεχνητίου Tc 99m.

Οι αντιδράσεις κατά τη σήμανση με τεχνητό Tc 99m εξαρτώνται από τη διατήρηση του ιόντος κασσίτερου σε κατάσταση αναγωγής. Υπερτεχνητικό νάτριο (Tc 99m) που περιέχει οξειδωτικά δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανασύσταση αυτού του kit. Τα φιαλίδια είναι σφραγισμένα υπό άζωτο. Ο αέρας ή το οξυγόνο είναι επιβλαβή για το περιεχόμενο του φιαλιδίου και, ως εκ τούτου, το φιαλίδιο πρέπει να προστατεύεται από τη διείσδυση αέρα.

Το Lymphoseek, ραδιοσημασμένο ενέσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 6 ωρών μετά την ανασύσταση. Κατά τη στιγμή της χορήγησης η δόση πρέπει να περιέχει τουλάχιστον το προβλεπόμενο

επίπεδο ραδιενέργειας τεχνητίου Tc 99m για επέμβαση αυθημερόν (18,5 MBq) ή για επέμβαση την επόμενη ημέρα (74 MBq).

Καθορισμός του όγκου ένεσης

Το Lymphoseek μπορεί να χορηγείται στον ασθενή με εφάπαξ ένεση ή με περισσότερες ενέσεις. Πριν από την παρασκευή, καθορίστε τη σχεδιαζόμενη τεχνική ένεσης και τον αριθμό ενέσεων που πρόκειται να πραγματοποιηθούν στον εκάστοτε ασθενή. Για κάθε ένεση χρησιμοποιείτε ξεχωριστή σύριγγα. Βάσει του σχεδιαζόμενου αριθμού συριγγών ένεσης και του σχεδιαζόμενου συνολικού όγκου ένεσης ανά ασθενή, καθορίστε (από τον πίνακα 3 που ακολουθεί) τον όγκο του ανασυσταμένου ραδιοσημασμένου Lymphoseek στο φιαλίδιο.

Κάθε φιαλίδιο Lymphoseek, μετά την ανασύσταση και τη ραδιοσήμανση, περιέχει 50 μικρογραμμάρια προϊόντος με επιπλέον όγκο υπερπλήρωσης εφόσον παρασκευαστεί σύμφωνα με τις οδηγίες και χορηγηθεί όπως περιγράφεται στον πίνακα 3. Η υπερπλήρωση είναι 12,5 μικρογραμμάρια για να είναι δυνατός ο έλεγχος της ραδιοχημικής καθαρότητας και να διασφαλιστεί ότι θα προκύψουν 50 μικρογραμμάρια tilmanoccept. Το συνολικό περιεχόμενο του φιαλιδίου δεν πρέπει να χορηγείται σε έναν μόνο ασθενή. Το ραδιοσημασμένο προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 6 ωρών μετά την παρασκευή. Απορρίψτε το προϊόν που δεν χρησιμοποιείται.

Πίνακας 3: Ενέσεις Lymphoseek και όγκος ανά ένεση

Επιθυμητός αριθμός ενέσεων	Συνολικός όγκος προς έγχυση	Συνολικός όγκος φιαλιδίου ανασυσταμένου Lymphoseek
1 έγχυση x 0,1 mL	0,1 mL	0,125 mL
5 εγχύσεις x 0,1 mL, ή 2 εγχύσεις x 0,25 mL, ή 1 έγχυση x 0,5 mL	0,5 mL	0,625 mL
5 εγχύσεις x 0,2 mL, ή 4 εγχύσεις x 0,25 mL, ή 2 εγχύσεις x 0,5 mL	1,0 mL	1,25 mL

Μέθοδος παρασκευής

Η παρασκευή του ραδιοσημασμένου ενέσιμου διαλύματος Lymphoseek από το κιτ διενεργείται με την ακόλουθη άσηπτη διαδικασία:

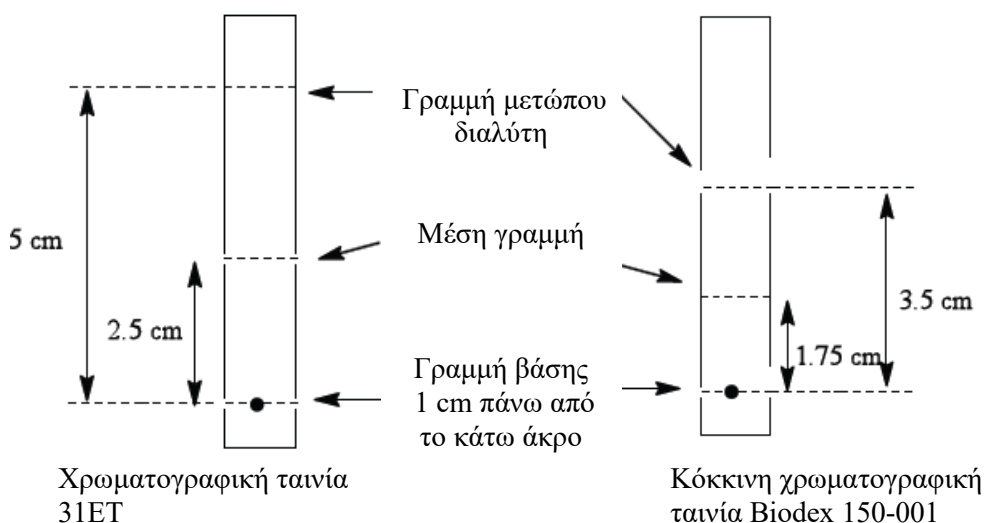
- Πριν από τη ραδιοσήμανση, ελέγξτε το φιαλίδιο κόνεως tilmanoccept για τυχόν φθορές. Εάν η ακεραιότητα του φιαλιδίου φαίνεται ότι έχει υπομονευθεί, μην χρησιμοποιείτε το προϊόν.
- Για τη ραδιοσήμανση, χρησιμοποιήστε διάλυμα υπερτεχνητικού νατρίου (Tc 99m) από γεννήτρια τεχνητίου Tc 99m εντός 8 ωρών μετά την έκλυση του διαλύματος.
- Προστατέψτε το φιαλίδιο κόνεως tilmanoccept από τη διείσδυση αέρα πριν ή κατά τη διάρκεια της ραδιοσήμανσης.
- Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα, αντλήστε με άσηπτη διαδικασία περίπου 23,1 MBq ή 92,5 MBq διαλύματος υπερτεχνητικού νατρίου (Tc 99m) που αντιστοιχούν σε όγκο περίπου 0,125 mL (για ανασυσταμένο όγκο φιαλιδίου 0,125 mL) ή περίπου 0,5 mL (για ανασυσταμένο όγκο φιαλιδίου 0,625 mL ή 1,25 mL). Για τη μέτρηση της ραδιενέργειας του τεχνητίου Tc 99m εντός της σύριγγας διενεργήστε δοκιμασία σε βαθμονομητή δοσολογίας.
- Πριν από τη ραδιοσήμανση, σημειώστε την ποσότητα ραδιενέργειας, τον ανασυσταμένο όγκο φιαλιδίου, την ημερομηνία και την ώρα, τον χρόνο λήξης και τον αριθμό παρτίδας στον χώρο που προβλέπεται πάνω στην ετικέτα του φιαλιδίου του ραδιενεργού προϊόντος και κολλήστε την πάνω στο φιαλίδιο της κόνεως tilmanoccept. Τοποθετήστε το φιαλίδιο μέσα σε θωράκιση ακτινοπροστασίας και αποστειρώστε το διάφραγμα με μαντιλάκι εμποτισμένο με αλκοόλη.
- Προσθέστε με άσηπτη διαδικασία το διάλυμα υπερτεχνητικού νατρίου (Tc 99m) (βλ. βήμα δ παραπάνω) στο φιαλίδιο κόνεως tilmanoccept. Χωρίς να αποσύρετε τη βελόνα, αφαιρέστε ίσο όγκο αέρα από την κεφαλή της σύριγγας. Προστατέψτε το φιαλίδιο από τη διείσδυση αέρα.
- Αφαιρέστε τη βελόνα, αναδεύστε ελαφρά το φιαλίδιο ώστε να αναμειχθεί το περιεχόμενο και, στη συνέχεια, αφήστε το σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 15 λεπτά.

- η. Με άσηπτη διαδικασία προσθέστε αποστειρωμένο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), εφόσον απαιτείται, στο ραδιοσημασμένο προϊόν που βρίσκεται στο φιαλίδιο κόνεως tilmanocept ώστε ο όγκος του να αντιστοιχεί στον ανασυσταμένο όγκο φιαλιδίου των 0,125 mL, 0,625 mL, ή 1,25 mL προτού γεμίσετε τη(τις) σύριγγα(ες) με τη δόση του ασθενούς. Για εξουδετέρωση της πίεσης αφαιρέστε ίσο όγκο αέρα από την κεφαλή της σύριγγας.
- θ. Για τη μέτρηση της ολικής ραδιενέργειας του ραδιοσημασμένου φιαλιδίου διενεργήστε δοκιμασία σε βαθμονομητή δοσολογίας. Σημειώστε τη συγκέντρωση ραδιενέργειας του τεχνητίου Tc 99m, τον συνολικό όγκο, την ώρα και την ημερομηνία της δοκιμασίας, τον χρόνο λήξης, και τον αριθμό παρτίδας πάνω στην ετικέτα της θωράκισης που διατίθεται με το κιτ. Κολλήστε την ετικέτα στη θωράκιση.
- ι. Προσδιορίστε τη ραδιοχημική καθαρότητα του ραδιοσημασμένου προϊόντος όπως περιγράφεται παρακάτω.
- ια. Αντλήστε τον απαιτούμενο όγκο ραδιοσημασμένου προϊόντος με τον απαιτούμενο αριθμό συριγγών. Διενεργήστε δοκιμασία της(των) σύριγγας(ών) σε βαθμονομητή δοσολογίας. Σημειώστε την ποσότητα ραδιενέργειας, την ημερομηνία και την ώρα της δοκιμασίας, τον όγκο, καθώς και τον χρόνο λήξης (δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 6 ώρες από την ώρα της παρασκευής) πάνω στην ετικέτα της σύριγγας και κολλήστε την πάνω στη(ις) σύριγγα(ες).
- ιβ. Φυλάξτε το ραδιοσημασμένο προϊόν μέσα σε θωρακισμένο δοχείο. Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 25°C. Χρησιμοποιήστε το προϊόν εντός του χρόνου λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα.

Προσδιορισμός της ραδιοχημικής καθαρότητας του ραδιοσημασμένου Lymphoseek

Προσδιορίστε τη ραδιοχημική καθαρότητα του ραδιοσημασμένου Lymphoseek μέσω στιγμιαίας χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (ITLC) χρησιμοποιώντας κόκκινες ταινίες Whatman Grade 1, 3MM, 31ET Chr ή Biodex 150-001 (χαρτί χρωματογραφίας από κυτταρίνη) βάσει της μεθόδου που ακολουθεί:

- α. Σημειώστε με μολύβι πάνω στη χρωματογραφική ταινία τη γραμμή βάσης, τη μέση γραμμή και τη γραμμή μετώπου διαλύτη, σύμφωνα με την εικόνα..



- β. Τοποθετήστε μια μικρή σταγόνα (3 - 10 μικρολίτρα) του ραδιοσημασμένου προϊόντος στο κέντρο της γραμμής βάσης της χρωματογραφικής ταινίας.
- γ. Τοποθετήστε την ταινία σε θάλαμο χρωματογραφίας που περιέχει 1 mL ακετόνης ως διαλύτη ανάπτυξης της αντίδρασης. Αφήστε τον διαλύτη να μετακινηθεί στη γραμμή μετώπου διαλύτη (5 cm πάνω από το κάτω άκρο για τις ταινίες Whatman και 3,5 cm για την ταινία Biodex). Αφαιρέστε την ταινία από τον θάλαμο, αφήστε την να στεγνώσει και κόψτε την στη μέση. Μετρήστε ξεχωριστά τα δύο μέρη της ταινίας με κατάλληλη συσκευή μέτρησης ραδιενέργειας (βαθμονομητή δοσολογίας ή πολυδιαδικαστικό αναλυτή).
- γ. Υπολογίστε το ποσοστό ραδιοχημικής καθαρότητας (% RCP) ως εξής:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{Τιμή (ραδιενέργεια) στο κάτω μισό}}{\text{Τιμή (ραδιενέργεια) στο κάτω μισό} + \text{Τιμή (ραδιενέργεια) στο άνω μισό}} \times 100$$

δ. Μην χρησιμοποιείτε το ραδιοσημασμένο Lymphoseek εάν η ραδιοχημική καθαρότητα είναι χαμηλότερη από 90%.

Απεικόνιση/χαρτογράφηση των λεμφαδένων φρουρών

Εφαρμογές σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, μελάνωμα και καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο στη στοματική κοιλότητα:

- Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς έλαβαν Lymphoseek έως και 30 ώρες πριν από την επέμβαση. Για τον προσδιορισμό του τεχνητίου Tc 99m που εντοπίζει τους λεμφαδένες φρουρούς χρησιμοποιήθηκε διεγχειρητικά φορητός μετρητής ακτινοβολίας γάμμα (που ισοδυναμεί με οιονδήποτε φορητό αισθητήρα ανίχνευσης ακτινοβολίας γάμμα). Σε κλινικές μελέτες για το Lymphoseek, οι ερευνητές εφάρμοσαν έναν κανόνα ελάχιστου ορίου σε ό,τι αφορά τον θετικό εντοπισμό του τεχνητίου Tc 99m, το οποίο όριο υπολογίστηκε βάσει των παλαιότερων μετρήσεων ραδιενέργειας συν τρεις τυπικές αποκλίσεις από τη μέση παλαιότερη μέτρηση (π.χ. ο κανόνας των 3 σίγμα, που αντιστοιχεί σε πιθανή διαφορά >99,7% έναντι των παλαιότερων μετρήσεων) [βλ. Πίνακα 4]. Οι παλαιότερες μετρήσεις καθορίστηκαν ως είθισται από ιστό που απείχε τουλάχιστον 20 εκατοστά από το σημείο της ένεσης.

Πίνακας 4: Παράδειγμα του κανόνα ελάχιστου ορίου των 3 σίγμα

Παλαιότερη μέτρηση ^α	Τιμή ελάχιστου ορίου των 3 Σ
5	11,71
10	19,49
15	26,62
20	33,42
25	40,00

^α Μέσος όρος τριών μετρήσεων διάρκειας 2 δευτερολέπτων ή μία μέτρηση διάρκειας 10 δευτερολέπτων

- Όλοι οι παράγοντες λεμφικής απεικόνισης χρησιμοποιούν για την κατανομή στοιχεία του λεμφικού συστήματος. Η απεικόνιση και ανίχνευση των λεμφαδένων φρουρών με το Lymphoseek εξαρτάται από την ειδική μοριακή του στόχευση και τη δέσμευσή του στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα των λεμφαδένων. Η διαταραχή της υποκείμενης αρχιτεκτονικής και της λειτουργίας του λεμφικού συστήματος από παλαιότερη εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολία, ή μεταστατική ασθένεια ενδέχεται να υποβαθμίσει τον εντοπισμό του Lymphoseek στους λεμφαδένες. Βάσει των κλινικών μελετών, το ποσοστό εντοπισμού (ποσοστό επί του συνόλου των ασθενών με τουλάχιστον έναν εντοπισμένο αδέν) και ο βαθμός εντοπισμού (μέσος αριθμός εντοπισμένων αδένων ανά ασθενή) του Lymphoseek δεν εξαρτάται από την τεχνική έγχυσης του ραδιοφαρμακευτικού σκευάσματος. Η χρήση του Lymphoseek προορίζεται για χρήση συμπληρωματικά της ψηλάφησης, της οπτικής εξέτασης, και άλλων διαδικασιών που είναι σημαντικές για τον εντοπισμό των λεμφαδένων. Η διεγχειρητική λεμφική απεικόνιση μέσω ανίχνευσης ακτινοβολίας γάμμα μπορεί να ξεκινήσει ήδη στα 15 λεπτά μετά την έγχυση και (σε περίπτωση επέμβασης την επόμενη ημέρα) να διενεργηθεί εντός 30 ωρών μετά τη χορήγηση του Lymphoseek.
- Μετά την έγχυση του Lymphoseek, μπορεί να διενεργηθεί εξωτερική απεικόνιση μέσω ανίχνευσης ακτινοβολίας γάμμα. Ο συνιστώμενος χρόνος για την έναρξη προεγχειρητικής απεικόνισης είναι 15 λεπτά μετά την έγχυση, όμως μπορεί να ξεκινήσει και μετά από 10 λεπτά. Μεταξύ των αποτελεσματικών διαδικασιών προεγχειρητικής απεικόνισης περιλαμβάνεται η επίπεδη σπινθηρογραφία με κάμερα ακτινοβολίας γάμμα, η SPECT, και η SPECT/CT. Παρόλο που οι μέθοδοι αυτές είναι συμπληρωματικές της διεγχειρητικής ανίχνευσης ακτινοβολίας γάμμα, οι εικόνες που λαμβάνονται με ανάλογες μεθόδους δεν πρέπει να θεωρούνται ότι υποκαθιστούν την επαρκή και ενδεδειγμένη διεγχειρητική ανίχνευση που διενεργείται με χρήση φορητού αισθητήρα ανίχνευσης ακτινοβολίας γάμμα.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του (των) παρασκευαστή (ών) που είναι υπεύθυνος (οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερική συσκευασία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lymphoseek 50 μικρογραμμάρια, τυποποιημένη συσκευασία (κιτ) για ραδιοφαρμακευτικό σκεύασμα tilmanocept

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 μικρογραμμάρια tilmanocept.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Διϋδρική τρεχαλόζη

Γλυκίνη (E640)

Ασκορβικό νάτριο (E301)

Διϋδρικός χλωριούχος κασσίτερος

Υδροξείδιο του νατρίου (E524)

Υδροχλωρικό οξύ, αραιωμένο (E507)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Τυποποιημένη συσκευασία (κιτ) για ραδιοφαρμακευτικό σκεύασμα
5 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Οι οδηγίες για την ανασύσταση και τη ραδιοσήμανση του προϊόντος εσωκλείονται στη συσκευασία.

Το προϊόν προορίζεται για έγχυση κατόπιν ραδιοσήμανσης

Για ενδοδερμική, υποδόρια, ενδονεοπλασιακή, ή περινεοπλασιακή χρήση κατόπιν ραδιοσήμανσης με υπερτεχνητικό νάτριο (^{99m}Tc).

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Το ραδιοσημασμένο διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 6 ώρες εφόσον φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Navidea Biopharmaceuticals Europe Ltd.
Kilminion South
Ballinroad
Dungarvan
Co. Waterford, X35 WP70
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/955/001 5 φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Lymphoseek 50 μικρογραμμάρια, τυποποιημένη συσκευασία (κιτ) για ραδιοφαρμακευτικό σκεύασμα tilmanocept

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Το προϊόν προορίζεται για έγχυση κατόπιν ραδιοσήμανσης με υπερτεχνητικό νάτριο (^{99m}Tc).

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Περιέχει όγκο υπερπλήρωσης.

Navidea

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα που επικολλάται μετά τη ραδιοσήμανση στο δοχείο θωράκισης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Lymphoseek 50 μικρογραμμάρια, ενέσιμο διάλυμα
σημασμένο με τεχνητό (^{99m}Tc) tilmanocept

Για ενδοδερμική, υποδόρια, ενδονεοπλασιακή ή περινεοπλασιακή χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενέσιμο προϊόν

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Χρήση εντός 6 ωρών από τη ραδιοσήμανση.

EXP: _____ Ώρα/Ημερομηνία

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Συνολική ραδιενεργός δραστηριότητα: _____ MBq

Συνολικός όγκος: _____ mL

Ώρα βαθμονόμησης: _____ Ώρα/Ημερομηνία

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Περιέχει όγκο υπερπλήρωσης.



B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Lymphoseek 50 μικρογραμμάρια, τυποποιημένη συσκευασία (κιτ) για ραδιοφαρμακευτικό σκεύασμα tilmanocept

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον πυρηνικό γιατρό που επιβλέπει τη διαδικασία.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό που σας παρακολουθεί. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Lymphoseek και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Lymphoseek
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Lymphoseek
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lymphoseek
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Lymphoseek και ποια είναι η χρήση του

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς σε ενήλικες. Αυτό σημαίνει ότι χρησιμοποιείται στον καρκίνο του μαστού, στο μελάνωμα ή σε καρκίνους της στοματικής κοιλότητας για την εξακρίβωση πληροφοριών σχετικά με την ασθένειά σας. Δεν αποτελεί θεραπεία για την ασθένειά σας.

Πριν από τη χρήση της, η κόνις στο εσωτερικό του φιαλιδίου που περιέχει tilmanocept αναμειγνύεται με ένα ραδιενεργό φάρμακο που ονομάζεται υπερτεχνητικό νάτριο (το οποίο περιέχει ^{99m}Tc) ώστε να παραχθεί η σημασμένη με τεχνητό (^{99m}Tc) ουσία tilmanocept.

Δεδομένου ότι η σημασμένη με τεχνητό (^{99m}Tc) tilmanocept περιέχει μικρή ποσότητα ραδιενέργειας, καθιστά κατά τη διάρκεια εξετάσεων ορισμένα τμήματα των περιοχών του σώματος ορατά στους γιατρούς βοηθώντας τους να διαπιστώσουν κατά πόσον ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε περιοχές που ονομάζονται «λεμφαδένες» και οι οποίοι βρίσκονται κοντά σε όγκους. Οι λεμφαδένες που βρίσκονται πιο κοντά στον όγκο ονομάζονται λεμφαδένες «φρουροί». Οι λεμφαδένες αυτοί βρίσκονται στα σημεία όπου υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εξάπλωσης των καρκινικών κυττάρων. Μόλις το Lymphoseek τους εντοπίσει, οι λεμφαδένες φρουροί μπορούν να αφαιρεθούν και να ελεγχθεί κατά πόσον υπάρχει παρουσία καρκινικών κυττάρων. Το Lymphoseek εντοπίζει τους λεμφαδένες και μπορεί να ανιχνευθεί με τη χρήση ειδικής κάμερας ή ανιχνευτή.

Η χρήση του Lymphoseek συνεπάγεται την έκθεση σε μικρές ποσότητες ραδιενέργειας. Ο θεράπων και ο πυρηνικός γιατρός που σας παρακολουθούν έκριναν ότι το κλινικό όφελος της εξέτασης με το ραδιοφαρμακευτικό σκεύασμα υπερτερεί του κινδύνου ραδιενέργειας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Lymphoseek

Μην χρησιμοποιήσετε το Lymphoseek

Σε περίπτωση αλλεργίας στην tilmanocept ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του ραδιοσημασμένου φαρμακευτικού προϊόντος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον πυρηνικό γιατρό που σας παρακολουθεί πριν πάρετε το Lymphoseek:

- εάν παρουσιάσατε οποιοδήποτε σημάδι αλλεργικής αντίδρασης (αναφέρονται στην παράγραφο 4) μετά από παλαιότερη χορήγηση του Lymphoseek
- εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς ή το ήπαρ (νεφρική ή ηπατική νόσο)

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και το Lymphoseek

Ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και τα φυτικά φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του πυρηνικού γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν υπάρχει πιθανότητα να είστε έγκυος, εάν έχετε χάσει έναν κύκλο εμμηνου ρύσεως ή εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό που σας παρακολουθεί, πριν από τη χορήγηση του Lymphoseek. Σε περίπτωση αμφιβολίας, είναι σημαντικό να συμβουλευθείτε τον πυρηνικό γιατρό που επιβλέπει τη διαδικασία.

Εάν είστε έγκυος, ο πυρηνικός γιατρός που σας παρακολουθεί θα χορηγήσει το προϊόν αυτό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνον εφόσον το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί των κινδύνων.

Εάν θηλάζετε, το μητρικό γάλα πρέπει να απορρίπτεται για διάστημα 24 ωρών μετά τη χορήγηση του Lymphoseek.

Συμβουλευθείτε τον πυρηνικό γιατρό που σας παρακολουθεί σχετικά με το πότε μπορείτε να ξαναρχίσετε τον θηλασμό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Θεωρείται απίθανο ότι το Lymphoseek θα επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ο θεράπων γιατρός σας και ο πυρηνικός γιατρός που σας παρακολουθεί θα σας πει πότε είναι ασφαλές να οδηγήσετε μετά τη χειρουργική επέμβαση στην οποία υποβλήθήκατε.

Το Lymphoseek περιέχει νάτριο:

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Αυτό σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Lymphoseek

Το φάρμακο αυτό περιορίζεται μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

Η χρήση, ο χειρισμός και η απόρριψη ραδιοφαρμάκων διέπονται από αυστηρές νομοθετικές διατάξεις. Το Lymphoseek θα χρησιμοποιείται μόνο σε ειδικούς ελεγχόμενους χώρους. Το συγκεκριμένο προϊόν μπορεί να το χειρίζεται και να το χορηγεί μόνο καταρτισμένο προσωπικό για την ασφαλή χρήση του. Το προσωπικό αυτό μεριμνά για την ασφαλή χρήση του προϊόντος και θα σας κρατά ενήμερους για τις ενέργειές του.

Ο πυρηνικός γιατρός που επιβλέπει τη διαδικασία θα υπολογίσει την ποσότητα του Lymphoseek που πρέπει να χρησιμοποιηθεί στην περίπτωσή σας. Θα είναι η μικρότερη ποσότητα που απαιτείται για την απόκτηση των επιθυμητών πληροφοριών.

Η ποσότητα που συνιστάται συνήθως για έναν ενήλικα κυμαίνεται μεταξύ 18,5 και 74 MBq (megabecquerel),

η μονάδα που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της ραδιενέργειας).

Η δόση μπορεί να διαιρεθεί σε μικρότερες ποσότητες. Αυτό σημαίνει ότι ο γιατρός μπορεί να κάνει περισσότερες από μία ενέσεις στην περιοχή γύρω από τον όγκο.

Πριν από τη χορήγηση του Lymphoseek συνιστάται:

Να ακολουθείτε τις οδηγίες του θεράποντος γιατρού ή του πυρηνικού γιατρού που σας παρακολουθεί.

Χορήγηση του Lymphoseek και διεξαγωγή της διαδικασίας

Το Lymphoseek εγχύεται κάτω από το δέρμα, κάτω από τη θηλή, ή στο εσωτερικό ή περιμετρικά του όγκου. Το σημείο της ένεσης εξαρτάται από τον τύπο του όγκου.

Το Lymphoseek χορηγείται είτε την προηγούμενη είτε την ίδια την ημέρα της επέμβασης στην οποία πρόκειται να υποβληθείτε.

Διάρκεια της διαδικασίας

Ο πυρηνικός γιατρός που σας παρακολουθεί θα σας ενημερώσει σχετικά με τη συνήθη διάρκεια της διαδικασίας.

Ο πυρηνικός γιατρός που σας παρακολουθεί χρησιμοποιεί μια ειδική κάμερα για να εντοπίσει το Lymphoseek. Ο χειρουργός χρησιμοποιεί τις εικόνες που λαμβάνονται για να εξακριβώσει τη θέση των λεμφαδένων φρουρών. Ο χειρουργός χρησιμοποιεί επίσης ένα μηχάνημα το οποίο εντοπίζει το τμήμα του φαρμάκου που έχει σημειωθεί με ^{99m}Tc . Το ^{99m}Tc υποδεικνύει στον χειρουργό τη θέση των λεμφαδένων φρουρών.

Μόλις εντοπιστεί ο λεμφαδένας φρουρός, ο χειρουργός τον αφαιρεί. Εάν υπάρχουν περισσότεροι από ένας λεμφαδένες φρουροί, αφαιρούνται και οι υπόλοιποι. Οι λεμφαδένες φρουροί ελέγχονται στη συνέχεια για να διαπιστωθεί κατά πόσον τα καρκινικά κύτταρα έχουν εξαπλωθεί σε αυτούς.

Τι να κάνετε μετά από τη χορήγηση του Lymphoseek

Ο πυρηνικός γιατρός που σας παρακολουθεί θα σας ενημερώσει εάν χρειάζεται να λάβετε οποιοσδήποτε ειδικές προφυλάξεις μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις.

Εάν σας χορηγήθηκε μεγαλύτερη δόση Lymphoseek από την κανονική

Είναι απίθανο να παρατηρηθεί υπερδοσολογία, διότι θα λάβετε ειδικά μετρημένη ποσότητα του Lymphoseek υπό τον ενδεδειγμένο έλεγχο του γιατρού που επιβλέπει τη διαδικασία. Ωστόσο, εάν συμβεί αυτό, θα λάβετε κατάλληλη θεραπεία.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, απευθυνθείτε στον πυρηνικό γιατρό που επιβλέπει τη διαδικασία.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Με αυτό το φάρμακο, ενδέχεται να εμφανιστούν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- ερεθισμός ή πόνος στο σημείο της ένεσης (περιλαμβανομένου του μαστού και του δέρματος)
- πόνος του τραύματος, άνοιγμα του τραύματος ή συσσώρευση υγρού στο σημείο της επέμβασης
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή ζάλη
- θαμπή όραση
- δυσκολία στην ομιλία

- κεφαλαλγία
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός
- συχνή ή επιτακτική ανάγκη ούρησης
- αίσθημα ζέστης, μυρμηγκίαση ή κνησμός, ή πόνος σε κάποιο άκρο, στον ώμο, στον αυχένα ή στη γνάθο
- έξαψη
- υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα

Αυτό το ραδιοφαρμακευτικό σκεύασμα παρέχει χαμηλές ποσότητες ιοντίζουσας ακτινοβολίας η οποία συνδέεται με ελάχιστο κίνδυνο καρκίνου και κληρονομικών ανωμαλιών.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lymphoseek

Δεν θα χρειαστεί να φυλάξετε αυτό το φάρμακο. Αυτό το φάρμακο φυλάσσεται υπό την ευθύνη εξειδικευμένου ατόμου σε κατάλληλους χώρους. Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να φυλάσσονται σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς για τα ραδιενεργά υλικά.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο στον εξειδικευμένο υπεύθυνο.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το ραδιοσημασμένο διάλυμα παραμένει σταθερό σε μέγιστη θερμοκρασία 25°C για 6 ώρες.

Το ραδιοσημασμένο προϊόν είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα χωρίς ορατά σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε το προϊόν εάν διακρίνετε σωματίδια και/ή δυσχρωμία.

Η απόρριψη των ραδιοφαρμάκων θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς για τα ραδιενεργά υλικά. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lymphoseek

- Η δραστική ουσία είναι η tilmanocept. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 μικρογραμμάρια tilmanocept.
- Τα υπόλοιπα συστατικά είναι διϋδρική τρεχαλόζη, γλυκίνη (E640), ασκορβικό νάτριο (E301), διϋδρικός γλωριούχος κασσίτερος, υδροξείδιο του νατρίου (E524) και υδροχλωρικό οξύ, αραιωμένο (E507).

Εμφάνιση του Lymphoseek και περιεχόμενα της συσκευασίας

Πριν από τη χρήση της, η κόνις στο εσωτερικό του φιαλιδίου αναμειγνύεται με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται υπερτεχνητικό νάτριο ώστε να παραχθεί tilmanocept σημασμένη με τεχνητό (^{99m}Tc).

Συσκευασίες

Τα γυάλινα φιαλίδια διατίθενται σε κουτί το οποίο περιέχει 5 φιαλίδια.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Navidea Biopharmaceuticals Europe Ltd.
Kilminion South
Ballinroad
Dungarvan
Co. Waterford, X35 WP70
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Η πλήρης Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Lymphoseek δίδεται σαν αποσπώμενη παράγραφος στο τέλος του εκτυπωμένου φύλλου οδηγιών χρήσης, στη συσκευασία του προϊόντος, με στόχο να παρέχει στους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης πρόσθετες επιστημονικές και πρακτικές πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση και χρήση αυτού του ραδιοφαρμακευτικού σκευάσματος.

Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) [εσωκλείεται στο κουτί].